Université de Lausanne – Faculté de Médecine
Institut de Physiologie
Directeur: Professeur A. Fleisch

Hyperoxie et régulation de la ventilation durant l'exercice musculaire

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de
docteur en médecine

par

CLAUDE PERRET
Médecin diplômé de la Confédération suisse

Bâle
Benno Schwabe & Co.
1960

Université de Lausanne – Faculté de Médecine
Institut de Physiologie
Directeur: Professeur A. Fleisch

Hyperoxie et régulation de la ventilation durant l'exercice musculaire

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de
docteur en médecine

par

CLAUDE PERRET
Médecin diplômé de la Confédération suisse

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Bâle
Benno Schwabe & Co.
1960

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs A. Fleisch et E. Jequier-Doge et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée:

Hyperoxie et régulation de la ventilation durant l'exercice musculaire

présentée par M. C. Perret pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Le Doyen: Prof. B. Streiff

Lausanne, le 1er mars 1960

Tiré à part de «Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta», Vol. 18, Fasc. 1, 1960

A MES PARENTS

A MA FEMME

Depuis près d'un siècle, de nombreuses théories ont été élaborées qui tendaient à rattacher la régulation de la ventilation à l'action d'un stimulus unique. C'est ainsi que l'on rendit successivement responsables le contenu du sang en oxygène [68], la tension artérielle ou alvéolaire du gaz carbonique [40], le pH sanguin [44, 79], et enfin l'acidité propre des cellules du centre respiratoire [36]. Ces théories à facteur unique sont actuellement abandonnées car aucune ne peut à elle seule rendre compte quantitativement de l'hyperpnée de l'exercice musculaire, la plus commune et la plus puissante des adaptations respiratoires.

On s'accorde aujourd'hui pour penser que la ventilation au repos comme à l'exercice musculaire est régie par un système de facteurs multiples (*Grodins* [39], *Comroe* [17], *Nielsen* [64]). *Gray* [37], en 1950, en distingue trois: la tension partielle d'oxygène, celle du gaz carbonique et le pH sanguin; cet auteur considère que les différents stimulus s'additionnent pour déterminer l'intensité de la ventilation. En fait, les équations établies à partir de ces valeurs permettent de fixer dans d'assez larges limites l'intensité du débit ventilatoire de repos. Elles ne peuvent cependant être utilisées pour prédire l'hyperpnée de l'exercice musculaire, soit que ces facteurs n'agissent plus additivement, soit qu'au cours du travail apparaissent de nouveaux stimulus. La preuve est aujourd'hui donnée que l'exercice musculaire entraîne l'apparition d'un cortège de facteurs spécifiques que l'on peut ranger en deux groupes principaux: les uns sont d'origine nerveuse réflexe et proviennent des membres au travail, (*Comroe* et *Schmidt* [19]; *Harrisson* [41, 42]; *Asmussen* et collab. [7, 10]: *Christensen* [16]; *Krogh* et *Lindhard* [51]; *Fleisch* et *Weger* [34b]), les autres sont liés à une altération du chimisme sanguin dont l'origine est métabolique (*Asmussen* et *Nielsen* [9]; *Asmussen* [4, 5]; *Bannister* et collab. [11]; *Barman* et collab. [12]) et probablement aussi hormonale (*Griffith* [38]; *Starr* [75]). D'autres facteurs pourraient encore jouer un rôle, tels la température corporelle [65] et certains réflexes d'origine cardiaque [43, 60].

Une telle régulation, fondée sur un système multiple et où le rôle de chaque

Ce travail a bénéficié d'un subside fédéral pour l'encouragement des recherches scientifiques.

facteur varie selon les conditions du milieu, explique l'extraordinaire capacité d'adaptation de la ventilation, qui, de 5 l/min pendant le sommeil, peut atteindre des valeurs de 130 l/min lors d'exercices musculaires intenses.

Au cours de ces dernières années, de nombreux auteurs se sont intéressés à la régulation de l'hyperpnée lors de l'exercice musculaire, et plusieurs d'entre eux ont étudié les effets de l'hyperoxie sur le débit ventilatoire. Tous observent une hypoventilation, mais leurs conclusions sur le mécanisme qui l'engendre sont contradictoires.

Asmussen et *Nielsen* [8] émettent l'hypothèse que certains des métabolites formés par les muscles au travail en milieu partiellement anaérobique stimulent la ventilation par voie humorale. L'hyperoxie, qui diminue l'anaérobiose, déprime la ventilation en abaissant la concentration de ces métabolites sanguins.

Hickam [47] considère que le travail intense entraîne une augmentation de la sensibilité des chémorécepteurs à la tension artérielle d'oxygène.

Bannister et *Cunningham* [11] proposent deux explications au phénomène observé:

a) l'hypoventilation serait le fait de la suppression du stimulus hypoxémique par l'hyperoxie;

b) l'élévation de la tension d'oxygène dans l'air inspiré entraînerait des variations de pression dans les veines caves et les artères pulmonaires où se trouveraient des barorécepteurs capables d'agir sur le débit ventilatoire (*Harrisson* et collab. [43]; *Mills* [60]).

Ces divergences d'opinion relèvent à notre avis de l'interférence de plusieurs mécanismes dans les phénomènes décrits. Il nous paraît probable, en effet, que l'hyperoxie détermine des variations de débit ventilatoire qui ne procèdent pas de la suppression d'un seul stimulus, mais sont le résultat des actions séparées de plusieurs facteurs.

La méthode des hyperoxies itératives, que nous avons choisie, consiste en élévations successives de la tension d'oxygène dans l'air inspiré. Elle permet de dissocier les phénomènes déterminés par l'inhalation d'oxygène pur, et d'isoler ainsi les facteurs de régulation qui entrent en jeu. Nous nous sommes proposé d'étudier, par cette méthode, les réactions ventilatoires qu'engendre l'hyperoxie lors d'exercices musculaires de différentes puissances et d'aborder par là le problème de la régulation de la ventilation au travail. Nous avons recherché en particulier l'existence d'un éventuel stimulus métabolique qui serait en partie responsable de l'hyperpnée de l'exercice musculaire.

Méthode

Technique de mesure

Nous avons employé le Métabographe de *Fleisch*, spirographe ventilé qui permet l'enregistrement direct et continu des différents paramètres respiratoires: spirogramme, prise d'oxygène, élimination de gaz carbonique, débit ventilatoire, quotient respiratoire et équivalent ventilatoire pour l'oxygène.

Le spirogramme et la ventilation sont mesurées aux conditions alvéolaires, la prise d'oxygène et l'élimination de gaz carbonique aux conditions normales. La méthode générale du Métabographe et la technique des différentes mesures ont été décrites (*Fleisch* [32, 33, 34a]). Nous nous bornerons à relever ici quelques avantages de la méthode, essentiels à notre propos.

1. La tension d'oxygène dans l'air inspiré est constante quelle qu'elle soit.

2. Le débit de l'air circulant est tel qu'il ne se produit jamais de «rebreathing», quelle que soit l'intensité de la respiration.

3. Il n'y a pas de CO_2 résiduel jusqu'à des productions de gaz carbonique de l'ordre 3 l/min. Pour une production de 5 l/min le taux de CO_2 dans l'air inspiré ne dépasse pas 0,3%.

Un dispositif permet de faire varier quasi instantanément la tension d'oxygène dans l'air inspiré sans que le sujet puisse se rendre compte du moment où survient l'hyperoxie. Ces variations sont réalisées par la mise en circuit d'un gazomètre rempli d'une quantité déterminée d'oxygène pur qui se dilue de façon homogène dans l'air circulant du Métabographe. Un nouvel équilibre est ainsi obtenu dans un délai inférieur à 30 secondes. Il est maintenu aussi longtemps que l'expérimentateur le désire, étant donné que l'apport d'oxygène est adapté à la consommation et totalement indépendant de la composition de l'air du circuit.

La précision de la méthode a été déterminée par une série d'étalonnages qui ont montré que les valeurs absolues des paramètres enregistrés sont inférieurs de 1% aux valeurs réelles. Nous avons renoncé à corriger cette erreur car nous considérons dans ce travail des variations des échanges gazeux et non des valeurs absolues.

Pour étudier les effets d'hyperoxies à l'exercice musculaire, nous avons utilisé l'ergostat de *Fleisch* [33] qui permet de faire varier largement la puissance développée par le sujet; comme le montrent les courbes d'étalonnage de cet appareil, la puissance fournie à la bicyclette ergométrique est connue à moins de 2 watts près; le sujet pédale en position couchée; un synchroniseur lui permet de conserver le régime imposé et de développer ainsi une puissance constante pendant toute la durée de l'épreuve. Nous avons écarté de notre collectif tous les sujets qui, par distraction ou manque de collaboration, n'ont pas maintenu la cadence imposée.

Les mesures du taux d'acide lactique dans le sang ont été effectuées selon la méthode colorimétrique de *Barker* et *Summerson* [13]. Elle consiste à oxyder de l'acide lactique en acétaldéhyde sous l'action de l'acide sulfurique concentré; par réaction avec le p-hydroxydiphényl en présence de ions cuivre, l'acétaldéhyde donne naissance à une coloration violette dont on mesure l'intensité au colorimètre photoélectrique. La méthode est suffisamment sensible pour permettre la mesure de concentrations d'acide lactique de l'ordre de 5–10 γ/ml avec une précision de 0,1 γ/ml. Afin d'obtenir des échantillons de sang capillaire artérialisé, la main du sujet est plongée dans un bain d'eau à 43° pendant toute la durée de l'épreuve.

Sujets d'expériences

L'ensemble de l'expérimentation a porté sur 66 sujets dont nous avons formé 3 groupes en fonction de l'intensité du travail imposé (voir tableau 1). Tous les sujets examinés étaient en bonne santé et avaient une anamnèse vierge d'affections respiratoires ou métaboliques; au sein de chacun des groupes considérés, l'entraînement et la condition physique diffèrent largement d'un sujet à l'autre ce qui nous a permis d'établir des différences de ventilation en fonction du degré d'entraînement.

Conditions expérimentales

Les essais se sont échelonnés sur la période allant de juin 1956 à juin 1957. Ils ont été pratiqués en partie dans les laboratoires de la Clinique médicale universitaire de Lau-

Tableau 1

Groupe	Puissance imposée (watts)	$\dot{V}_{O_2}$ STPD (ml)	Durée de l'épreuve (min)	Nombre de sujets	Age (limites)	Taille en cm (limites)	Poids en kg (limites)	Nombre de prises d'acide lactique par sujet
I	40	800	50	20	20–30	160–186	57–80	16
II	100	1400	60	30	20–36	165–184	67–91	—
III	160	2250	50	16	22–30	172–189	66–97	16

sanne (altitude 600 m) et en partie dans ceux de l'Institut de Physiologie de Lausanne (altitude 560 m); la pression barométrique moyenne est de 714 mm Hg. Les appareils y sont semblables et les conditions identiques. Ces épreuves ont eu lieu à différentes heures de la journée, mais toujours 3–4 heures après le dernier repas, ceci afin de se rapprocher des conditions basales.

L'examen commence par une période de repos d'une durée de 10–15 minutes au cours de laquelle le sujet se familiarise avec l'appareil et le port du masque; l'exercice musculaire s'étend sur 50 minutes pour les puissances de 40 et 160 watts, 1 heure pour celles de 100 watts. Les augmentations successives du taux d'oxygène dans l'air inspiré sont effectuées dans tous les cas à la 20e et à la 40e minute du travail. Pendant les 20 premières minutes le sujet respire de l'air atmosphérique ($F_{IO_2} = 0{,}21$); de la 20e à la 40e minute, de l'air contenant 40% d'oxygène ($F_{IO_2} = 0{,}40$); de la 40e à la 50e minute voire 60e minute, de l'air enrichi à 60% d'oxygène ($F_{IO_2} = 0{,}60$).

Des échantillons de sang ont été prélevés selon un programme établi à l'avance, identique pour chaque individu et comprenant 16 prises au total: 3 pendant la période de steady state sous air, soit à la 14e, 17e et 20e minute; 8 au cours des 20 minutes sous 40% d'oxygène, soit à la 20e minute et demie, 21e, 22e, 24e, 28e, 34e, 37e et 40e minute; 5 enfin au cours des 10 minutes sous 60% d'oxygène, soit à la 40e minute et demi, 41e, 42e, 44e et 48e minute.

La prise débute 10 secondes avant le temps fixé, afin d'être terminée à la minute prescrite.

Pour les épreuves de 40 watts, une prise supplémentaire est effectuée pendant la période qui précède l'exercice musculaire, afin de comparer le taux d'acide lactique de repos à ceux mesurés lors du travail à basse puissance.

Nomenclature, symboles et calcul statistique

Nous avons adopté la nomenclature dite d'Atlantic City (*Pappenheimer* [66], 1950) traduite et adaptée en français (*Sadoul* [70], 1955).

I. Variables générales

V	volume gazeux. La pression, la température, le pourcent de saturation en vapeur d'eau doivent être précisés
$\dot{V}$	volume de gaz par unité de temps
$\dot{V}_{O_2}$	consommation d'oxygène par minute
$\dot{V}_{CO_2}$	production de gaz carbonique par minute
P	pression gazeuse en général
P_{AO_2}	pression de l'oxygène dans l'air alvéolaire
P_{ACO_2}	pression du gaz carbonique dans l'air alvéolaire
P_{aO_2}	pression de l'oxygène dans le sang artériel

P_{aCO_2} pression du gaz carbonique dans le sang artériel
F concentration partielle dans la phase gazeuse sèche
F_{IO_2} concentration de l'oxygène dans l'air inspiré

II. Abréviations spéciales

STPD: standard temperature and pressure, dry
(température et pression standard, sec)
BTPS: body temperature and pressure, saturated with water vapor
(température du corps et pression ambiante, saturation de vapeur d'eau)
ATPS: ambient temperature and pressure, saturated with water vapor
(température et pression ambiantes, saturation de vapeur d'eau)
$\dot{X}$: un point sur un symbole désigne la dérivée par rapport au temps
$\bar{X}$: un tiret sur un symbole désigne une valeur moyenne

Nous avons en outre distingué entre les termes suivants:

L'hyperpnée désigne une ventilation élevée avec une élimination de gaz carbonique correspondant à la production métabolique. On parle d'hyperventilation lorsque l'élimination de gaz carbonique dépasse la production métabolique et entraîne ainsi une élévation du quotient respiratoire.

La production de gaz carbonique représente le volume de CO_2 expiré par minute et correspond à la formation tissulaire pendant la même unité de temps. L'élimination de gaz carbonique, en revanche, désigne le volume expiré par minute sans référence nécessaire aux combustions cellulaires. On établit la même distinction entre consommation et prise d'oxygène.

Les calculs des moyennes, de leur dispersion ainsi que des équations de régression et des degrés de signification de différences ont été effectuées selon les procédés statistiques classiques (*Fisher* et *Yates* [31]; *Weatherburn* [77]).

Résultats

Considérons successivement le comportement de la ventilation et de la lactacidémie au cours d'exercices musculaires de 40, 100 et 160 watts.

Sur la figure 1, la courbe en traits épais décrit les variations du débit ventilatoire moyen de 20 sujets au cours d'un exercice musculaire de 40 watts. Le débit ventilatoire moyen de chaque sujet mesuré sur les 10 dernières minutes sous air est considéré comme égal à 100%. Les débits mesurés à chaque minute sont exprimés pour chaque sujet en pour cent de cette valeur de référence. La moyenne arithmétique de ces valeurs relatives pour l'ensemble des 20 sujets a été calculée et reportée sur la figure 1.

De la 11e à la 20e minute, le débit ventilatoire moyen sous air décrit des oscillations autour de sa moyenne égale à 100%. Ces variations exprimées en valeur absolue sont de l'ordre de plus ou moins 0,2 litre sur un débit ventilatoire moyen de 16,4 l/min BTPS. Lors de la première hyperoxie et dans la minute qui suit le passage, on constate une chute instantanée du débit ventilatoire de $9{,}6\% \pm 2{,}4$ ($= 2\,\varepsilon$). Puis celui-ci remonte rapidement vers les valeurs initiales qu'il rejoint après 4 minutes pour redescendre ensuite et se maintenir à un niveau très peu inférieur à celui sous air: la moyenne des 10 dernières minutes sous une F_{IO_2} de 0,40 oscille autour d'une valeur de 1,2% inférieure à la valeur repère, ce qui correspond à une baisse moyenne de la ventilation de 0,2 l/min.

Lors de la seconde hyperoxie, soit à la 40e minute, le taux d'oxygène dans l'air inspiré passe de 40 à 60%. On ne constate pas de dépression significative du débit ventilatoire. Tout au plus on remarque que la ventilation ne remonte pas aussi rapidement que l'on pouvait s'y attendre en considérant la période des oscillations précédentes.

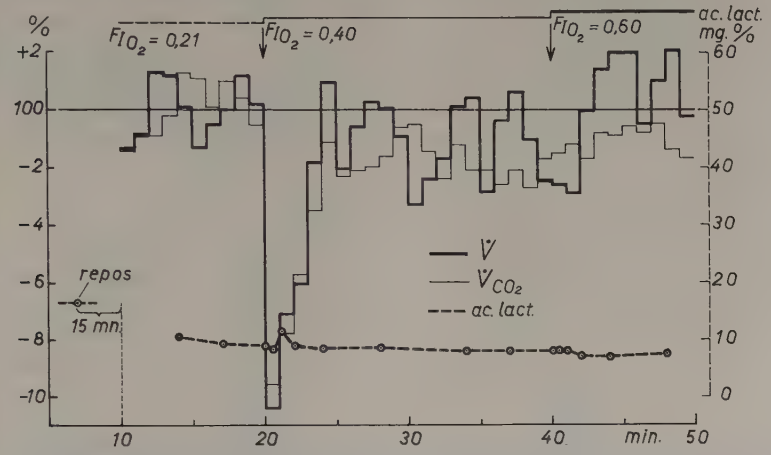

Fig. 1. Variations moyennes (20 sujets) du débit ventilatoire, de l'élimination de gaz carbonique et du taux sanguin d'acide lactique au cours d'hyperoxie itérative (F_{IO_2} = 0,21 – 0,40 – 0,60). Puissance développée: 40 watts. Ventilation moyenne en steady state sous air: 16,4 l/min.

Dès la 3e minute suivant le second passage en hyperoxie, le débit ventilatoire s'établit à une valeur légèrement supérieure en moyenne à celui mesuré sous une F_{IO_2} de 0,4. Cette variation est de l'ordre de 2,2% et correspond à une élévation de la ventilation moyenne de 0,35 l/min.

La courbe en pointillés décrit les variations du taux d'acide lactique sanguin moyen, établi sur 15 sujets et exprimé en mg par 100 ml de sang.

On remarque d'emblée que le taux moyen d'acide lactique de repos ($16,7 \pm 5,3$ mg% $= 2\ \varepsilon$) est nettement supérieur à celui mesuré à la 14e minute de l'exercice musculaire d'une puissance de 40 watts ($10,4 \pm 2,0$ mg% $= 2\ \varepsilon$). Cette différence est significative ($P = 0,01$). Durant l'épreuve, en revanche, la lactacidémie reste pratiquement constante. Les petits accidents apparaissant sur la courbe lors des passages en hyperoxies ne sont ni l'un ni l'autre statistiquement assurés.

Sur la figure 2, la courbe décrit les variations du débit ventilatoire moyen de 30 sujets au cours d'un exercice musculaire de 100 watts. Afin d'éliminer la dispersion individuelle, nous avons procédé pour le calcul des moyennes de la même manière que pour le collectif précédent.

Pendant la période de «steady state» sous air, soit de la 11e à la 20e minute,

le débit ventilatoire oscille autour de la valeur moyenne égale à 33,2 l/min BTPS choisie comme 100%. Ces variations exprimées en valeur absolue sont de l'ordre de plus ou moins 0,3 l/min.

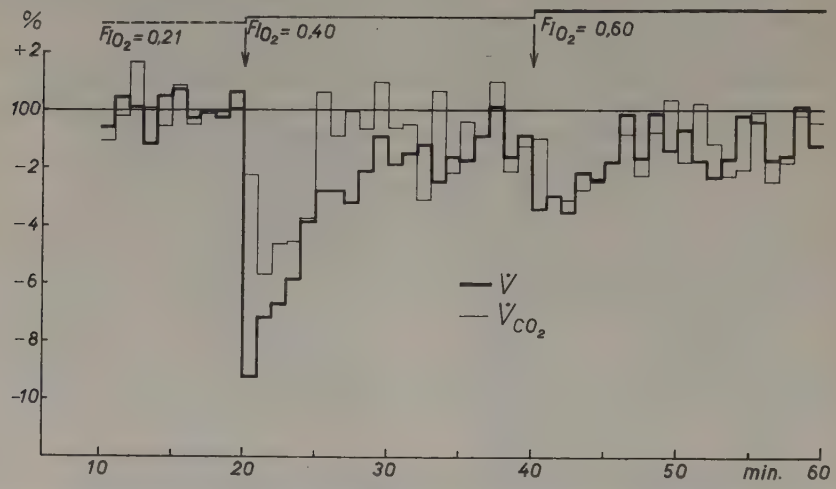

Fig. 2. Variations moyennes (30 sujets) du débit ventilatoire et de l'élimination de gaz carbonique au cours d'hyperoxie itérative (F_{IO_2} = 0,21 – 0,40 – 0,60). Puissance développée: 100 watts. Ventilation moyenne en steady state sous air: 33,2 l/min.

La première élévation du taux d'O_2 dans l'air inspiré (F_{IO_2} passant de 0,2 à 0,4) entraîne dans la minute qui suit le passage une chute instantanée du débit ventilatoire de 9,3%±2,1 (= 2 ε) qui correspond en valeur absolue à une diminution de la ventilation de 3 l/min BTPS. A cette hypoventilation succède une phase intermédiaire au cours de laquelle le débit ventilatoire tend vers un nouvel état d'équilibre qu'il atteint vers la 10e minute de l'hyperoxie. La moyenne des 10 dernières minutes sous une F_{IO_2} de 0,4 est de 1,5% inférieure à la valeur de référence, ce qui représente une diminution de la ventilation moyenne de 0,5 l/min.

Lors de l'élévation de la F_{IO_2} de 0,4 à 0,6, on constate une nouvelle dépression de la ventilation qui s'étend sur 3 minutes. Le débit ventilatoire au cours de cette brève période est de 2,1%±0,3 (= 2 ε) inférieur au steady state sous une F_{IO_2} de 0,4 et représente en valeur absolue une baisse de la ventilation moyenne de l'ordre de 0,7 l/min. Cette différence est statistiquement assurée (P = 0,01).

A cette courte hypoventilation succède une période de transition au cours de laquelle le débit ventilatoire rejoint les valeurs qu'il avait sous une F_{IO_2} de 0,4.

Sur la figure 3, la courbe en trait plein décrit les variations du débit ventilatoire moyen de 10 sujets au cours d'un exercice musculaire de

160 watts[2]. La détermination des moyennes a été effectuée selon le procédé déjà utilisé pour les collectifs précédents.

De la 11e à la 20e minute, le débit ventilatoire moyen augmente. Ceci est dû au fait que certains sujets n'ont pas atteint après 10 minutes leur état d'équilibre et modifient ainsi la forme de la courbe ventilatoire. Cette variation de la ventilation est de l'ordre de plus ou moins 2% et représente en valeur absolue plus ou moins 1,3 l/min sur un débit ventilatoire moyen de 63,9 l/min BTPS.

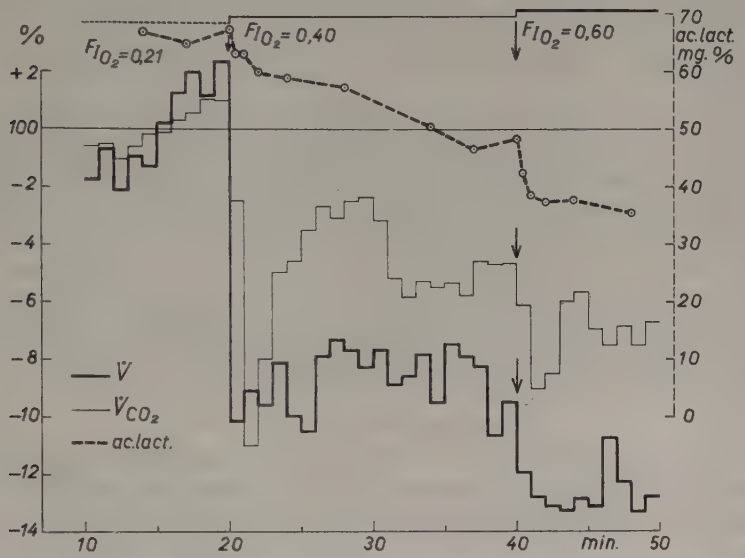

Fig. 3. Variations moyennes (10 sujets) du débit ventilatoire, de l'élimination de gaz carbonique et du taux sanguin d'acide lactique au cours d'hyperoxie itérative (F_{IO_2} = 0,21 – 0,40 – 0,60). Puissance développée: 160 watts. Ventilation moyenne en steady state sous air: 63,9 l/min.

La première hyperoxie (F_{IO_2} = 0,4) entraîne, dans la minute qui suit le passage, une dépression de la ventilation égale en moyenne à 6,4 l/min BTPS.

De la 21e à la 25e minute, le débit ventilatoire remonte légèrement. De la 25e à la 40e minute, il oscille autour d'une valeur moyenne de 8,5% inférieure à la ventilation sous air, ce qui représente en valeur absolue une diminution du débit ventilatoire de 5,4 l/min BTPS.

Lors de l'élévation de la F_{IO_2} de 0,4 à 0,6, la ventilation subit une nouvelle dépression, dont le maximum d'intensité apparaît 4 minutes après le passage. Le débit ventilatoire moyen sous F_{IO_2} de 0,6 est diminué de 4% par rapport

[2] Des 16 sujets examinés, 10 ont terminé l'épreuve.

à la ventilation moyenne des 10 dernières minutes sous une F_{IO_2} de 0,4; ceci correspond en valeur absolue à une baisse de 2,5 l/min BTPS. Cette différence est largement significative ($P < 0{,}01$).

Sous air, le taux d'acide lactique (courbe pointillée) ne varie que très peu. Exprimées en valeur absolue, ces variations sont de plus ou moins 1,5 mg, sur un taux moyen de 66 mg par 100 ml de sang, et sont incluses dans les limites d'erreurs de la méthode.

Lors de l'élévation de la F_{IO_2} à 0,4, la lactacidémie baisse en moyenne de 11% en 2 minutes (= 7 mg/100 ml de sang). Dès la 22e et jusqu'à la 37e minute, le taux d'acide lactique diminue quasi régulièrement. Il se maintient dès lors à ce niveau qui est de $28 \pm 8\%$ ($= 2\ \varepsilon$) inférieur à celui mesuré sous air.

L'élévation de la F_{IO_2} à 0,6 à la 40e minute entraîne une brusque diminution de la lactacidémie. Cette baisse déjà manifeste après 30 secondes s'accentue au cours des minutes suivantes. Le taux moyen d'acide lactique est alors de $15 \pm 5{,}8\%$ ($= 2\ \varepsilon$) inférieur au taux moyen des trois dernières prises mesuré sous une F_{IO_2} de 0,4. Cette différence est significative ($P = 0{,}01$).

D'une manière générale, les dépressions ventilatoires observées lors des hyperoxies sont dues à une diminution du volume courant, associées pour quelques sujets à un ralentissement de la respiration.

Elimination du gaz carbonique

Nous avons procédé pour le calcul des moyennes de la même manière que pour celles du débit ventilatoire, en considérant comme égal à 100% l'élimination de gaz carbonique mesurée pendant la période de steady state sous air.

D'une manière générale, l'élimination de gaz carbonique suit les variations du débit ventilatoire comme le montrent les courbes en trait fin des figures 1, 2 et 3.

Lors d'exercices faibles et modérés (40 et 100 watts), la courbe de $\dot{V}_{CO_2}$ montre que l'élimination de gaz carbonique reste en moyenne inférieure sous hyperoxie aux valeurs mesurées sous air. Ce phénomène s'accentue à puissance élevée (160 watts) et la diminution de la $\dot{V}_{CO_2}$ devient alors égale à 135 ml/min sur un débit de 2400 ml/min.

Discussion

Hyperoxie à 40% d'oxygène dans l'air inspiré

Grâce aux travaux de *Heymans* et *Rijlant* [46], d'une part, et ceux de *von Euler* et collab. [28, 29, 30] d'autre part, on sait aujourd'hui qu'il existe au niveau des sinus aortiques et carotidiens des structures nerveuses sensibles au taux artériel d'oxygène (*Comroe* et *Schmidt* [18]). Ces chémorécepteurs envoient sans cesse des stimulus au centre respiratoire et cons-

tituent ainsi un facteur normal de régulation de la ventilation sous air. L'hypoxie, en abaissant la tension artérielle d'oxygène, stimule ces récepteurs et entraîne ainsi une hyperventilation (*Asmussen* et *Chiodi* [6]). L'hyperoxie en supprimant leur activité engendre une dépression de la ventilation. Ce phénomène déjà décrit par *Dripps* et *Comroe* [27], *Loeschcke* [54], *May* [58] et d'autres auteurs [21, 22] a été récemment confirmé par *Dejours* [24, 25] de façon évidente. Cet auteur a montré que l'inhalation de mélanges hyperoxiques entraînait chez l'homme une chute du débit ventilatoire après un délai de quelques secondes. Le caractère instantané de ce phénomène, observé au repos comme à l'exercice musculaire, témoigne de son origine nerveuse et exclut d'emblée une nature humorale.

Considérant nos résultats, nous pouvons donc conclure que l'hypoventilation immédiate observée aux différentes puissances lors de la première hyperoxie est de nature réflexe par suppression du stimulus hypoxémique. Ces diminutions du débit ventilatoire sont de l'ordre de 10% de la ventilation moyenne mesurée sous air, tant à basse qu'à haute puissance. Ceci démontre l'existence d'une proportionnalité entre l'intensité de l'hypoventilation et le débit ventilatoire. Cette relation suggère que le stimulus hypoxémique croît linéairement avec l'intensité de la ventilation. Mais une telle conclusion ne peut être d'emblée admise parce que l'hypoventilation mesurée dans la première minute de l'hyperoxie pourrait être déjà le reflet d'actions multiples et non l'effet de la seule suppression du stimulus hypoxémique. En voici les raisons:

1. L'hypoventilation due à l'élévation de la F_{IO_2} entraîne obligatoirement une hypercapnie sanguine qui à son tour stimule la ventilation et vient s'opposer à l'effet dépressif de l'hyperoxie. Le délai d'apparition de ce nouveau stimulus est difficile à estimer.

2. L'hyperoxie détermine d'autre part un abaissement du pH par deux mécanismes distincts:

a) L'élévation du taux d'oxyhémoglobine, qui est plus acide que l'hémoglobine réduite.

b) L'augmentation de la teneur en oxygène du sang qui s'accompagne d'une élévation de la tension partielle du CO_2. Cette élévation de la P_{aCO_2} doit être distinguée de celle qui est mentionnée sous chiffre 1. Elles sont le fait de mécanismes différents (effet Haldane-Bohr).

Afin d'éviter l'interférence de ces facteurs, *Dejours* [24, 25] donne à respirer au sujet examiné une seule bouffée d'oxygène pur. Il estime ainsi, à juste titre, réaliser une diminution, voire une abolition du stimulus oxygène, non perturbée par l'élévation de la P_{aCO_2}. L'intensité de l'hypoventilation observée est alors en moyenne de 7,6%, soit très voisine de celle que nous avons mesurée après 1 minute. Ainsi que nous l'avons déjà signalé, l'hyperoxie n'est achevée dans le circuit du Métabographe que 30 secondes après le passage. Il s'en suit qu'à la fin de la 1re minute, le sujet respire

depuis 30 secondes seulement un mélange contenant 40% O_2. On peut s'étonner de cette similitude de résultats obtenus dans des conditions qui ne sont pas identiques: l'hypercapnie intervenant dans un cas et pas dans l'autre. Ce fait s'explique de la manière suivante: Dans un cas le stimulus oxygène n'est probablement pas complètement supprimé; dans l'autre il est aboli mais l'apparition d'une élévation de la tension du CO_2 dans le sang contrecarre partiellement l'effet dépressif de l'oxygène sur la ventilation.

Considérons maintenant le comportement du débit ventilatoire dans les minutes qui suivent cette hypoventilation immédiate.

A basse puissance le débit ventilatoire reprend très rapidement une valeur d'équilibre voisine de celle enregistrée sous air. Aux puissances supérieures, le steady state ventilatoire s'établit plus tardivement. Il est inférieur à ce qu'il était sous air et d'autant plus bas que la puissance est plus élevée. Ainsi, pour un exercice musculaire de 160 watts, la ventilation se maintient au niveau mesuré à la première minute de l'hyperoxie.

L'interprétation de la «reprise» ventilatoire *à basse puissance* paraît aisée. La variation de pH, qu'entraîne l'hyperoxie, et l'hypercapnie sanguine, engendrée par la dépression de la ventilation, stimulent le centre respiratoire et déterminent le rétablissement de la ventilation primitive. En fait, le débit ventilatoire sous $F_{IO_2} = 0{,}40$ se maintient à un niveau légèrement inférieur à celui observé sous air. Ceci s'explique par le fait que la ventilation est alors essentiellement réglée par la tension du CO_2 et le pH artériels et qu'elle est privée dès lors d'un facteur d'entretien, le stimulus hypoxémique. Ainsi, la contre-régulation ne compense pas entièrement le déficit que détermine l'abolition des chémorécepteurs.

Une telle interprétation ne peut expliquer les résultats enregistrés *à puissance élevée*. Car contrairement à ce que nous avons observé, lors d'exercices faibles et modérés, le débit ventilatoire reste abaissé pendant la période d'hyperoxie à un niveau voisin de celui mesuré immédiatement après le passage sous une F_{IO_2} de 0,40. Tout se passe comme si la dépression ventilatoire qu'engendre la suppression du stimulus hypoxémique n'était pas suivie d'une contre-régulation comparable à celle observée lors d'exercices musculaires à basse puissance (fig. 1 et 2).

L'analyse de la courbe de $\dot{V}_{CO_2}$ à 160 watts (fig. 3) montre que l'élimination de CO_2 sous hyperoxie est inférieure à celle mesurée sous air. Ce phénomène peut s'expliquer par une diminution soit de la production, soit de l'élimination du gaz carbonique. La première hypothèse sous-entend un changement dans la nature du combustible utilisé, la seconde implique une hypercapnie progressive au cours de l'hyperoxie. La preuve qu'il s'agit bien d'une rétention de CO_2 a été fournie par *Asmussen* et *Nielsen* [8] qui ont montré, dans des conditions analogues aux nôtres, une élévation de la tension de CO_2 de 9 mm Hg. Or, une hypercapnie de cette importance, réali-

sée au repos par inhalation de mélanges riches en CO_2, suffit à augmenter le débit ventilatoire de 20 l/min (*Asmussen* et *Nielsen* [8]; *Bannister* et collab. [11]). L'absence de réponse ventilatoire à cette hypercapnie lors de travail intense et sous hyperoxie a été expliquée par une diminution de la sensibilité du centre respiratoire au CO_2. Cette interprétation nous paraît peu vraisemblable. Elle va à l'encontre de ce qui a été observé au repos et à l'exercice musculaire faible, où l'on constate que l'oxygène entraîne, à longue échéance, une hyperventilation avec abaissement de la P_{CO_2} (*Dautrebande* et *Haldane* [23]; *Shock* et *Soley* [73]; *Alveryd* et *Brody* [3]; *Dripps* et *Comroe* [27]; *Shepard* [72]).

On est amené à supposer que lors d'exercices intenses un nouveau facteur de régulation intervient, qui serait sensible au taux d'oxygène dans l'air inspiré. La diminution, voire la suppression de ce nouveau stimulus sous l'effet de l'hyperoxie, expliquerait le maintien de la dépression ventilatoire et le développement d'une hypercapnie.

A ce propos, on sait maintenant que lors de travail sévère, l'apport d'oxygène aux muscles devient insuffisant.

L'anaérobiose ainsi développée entraîne l'apparition dans le sang de certains produits intermédiaires du métabolisme (*Fletcher* et *Hopkins* [35]; *Ryffel* [69]; *Hill* et collab. [48]; *Lundin* et *Ström* [55]). Si l'on suppose que ces substances sont capables de stimuler la ventilation, on peut dès lors comprendre que l'oxygène la déprime en diminuant le taux de ces métabolites. L'acide lactique est un témoin fidèle des processus anaérobiques. Nous l'avons utilisé pour vérifier cette hypothèse de départ.

Sur les figures 1 et 3, on remarque d'emblée que l'action de l'oxygène sur le taux d'acide lactique dépend en premier lieu de la puissance développée. Lors d'exercices faibles, le taux d'acide lactique est en moyenne inférieur à celui mesuré au repos. Ce phénomène est probablement en rapport avec une adaptation circulatoire qui améliore l'apport d'oxygène aux muscles et diminue ainsi le métabolisme anaérobique. Ces résultats s'accordent avec les observations de *Margaria* [56, 57], *Newman* [63], et *Wells* [78] qui rapportent l'absence d'hyperlactacidémie lors d'exercices légers, contrairement à ce qui était admis auparavant (*Hill* [48]). L'hyperoxie n'entraîne pas de variations significatives de la lactacidémie: on ne peut donc rendre ce métabolite responsable des variations ventilatoires observées.

En revanche, l'exercice musculaire intense élève la lactacidémie qui diminue avec l'élévation de la tension d'oxygène (fig. 3). Bien qu'apparaissant dès la 1re minute de l'hyperoxie, cette baisse du taux lactique est encore trop faible pour expliquer la dépression immédiate de la ventilation. Elle pourrait cependant fort bien rendre compte de la diminution régulière du débit ventilatoire qui commence à la 7e minute de l'hyperoxie et se poursuit jusqu'à la 20e minute. On constate durant cette période, en effet, une diminution progressive de la ventilation et de la lactacidémie. La chute de l'acide

lactique sanguin serait ainsi responsable du maintien de l'hypoventilation, déterminée à l'origine par la suppression du stimulus hypoxémique. L'absence de reprise ventilatoire, succédant à l'hypoventilation primitive, peut dès lors s'expliquer de la manière suivante: l'effet stimulant de l'hypercapnie qu'avait engendré l'hypoventilation est compensé par la diminution du stimulus métabolique. La courbe de la ventilation apparaît ainsi comme la résultante de ces actions contradictoires.

Hyperoxie à 60% d'oxygène dans l'air inspiré

La comparaison des courbes de débit ventilatoire montre que là encore l'élévation de la tension d'oxygène entraîne des réactions ventilatoires différentes selon l'intensité du travail imposé.

A puissance basse, une hyperventilation s'installe dès la 3e minute après le passage et persiste jusqu'à la fin de l'exercice musculaire. Ce phénomène peut être rapproché de ce que l'on observe au repos sous l'effet de l'hyperoxie. *Dautrebande* et *Haldane* [23], *Shock* et *Soley* [73, 74] ont montré, en effet, que l'inhalation au repos de hautes concentrations d'oxygène déterminait à longue échéance une hyperventilation. Ce phénomène, bien que de faible intensité, apparaît constamment et est toujours statistiquement assuré. L'origine de cette élévation de débit ventilatoire, fréquemment décrite sous le nom d'effet irritatif de l'oxygène, est aujourd'hui expliquée de la manière suivante:

L'oxygène à haute concentration détermine dans l'organisme des modifications sanguines et tissulaires, toutes capables de provoquer une hyperventilation:

a) Une plus grande part de l'hémoglobine se trouve sous forme d'oxyhémoglobine plus acide.

b) Le sang veineux reste très riche en oxyhémoglobine, ce qui inhibe la fixation du gaz carbonique par l'hémoglobine et favorise ainsi une rétention tissulaire (effet Gesell).

c) A pressions très élevées enfin, l'oxygène entraîne une vasoconstriction et une diminution d'irrigation centrales, facteurs qui contribuent à élever l'hypercapnie tissulaire (*Lambertsen* [52]).

A puissance moyenne, la seconde élévation du taux d'oxygène dans l'air inspiré détermine l'apparition d'une dépression ventilatoire passagère et de faible intensité. Cette hypoventilation s'accentue avec l'élévation de la charge (fig. 2 et 3). Les caractères de cette nouvelle baisse ventilatoire sont nettement différents de ceux observés lors de la première hyperoxie. Alors que le premier passage provoquait une chute ventilatoire immédiate, la seconde élévation de F_{IO_2} entraîne une dépression de la ventilation plus lente d'apparition et de faible intensité. Ces caractères excluent d'emblée l'origine nerveuse chémoréflexe de ce phénomène, que nous avions admise comme cause de la première hypoventilation. D'ailleurs les travaux de *Dejours* [24, 25]

ont montré l'absence de réponse chémoréflexe à l'inhalation d'oxygène pur, lorsque le sujet examiné respire un mélange hyperoxique à 33%. Ces résultats, observés au repos comme à l'exercice musculaire, nous permettent d'estimer que pour toutes les puissances que nous avons envisagées, le stimulus hypoxémique de la ventilation est aboli par une hyperoxie de 40%. Une origine humorale, en revanche, justifierait la lenteur d'installation de cette baisse ventilatoire. La courbe de lactacidémie *à puissance elevée* s'accorde avec une telle interprétation: on constate en effet que l'élévation de la FIO_2 à 0,60 engendre une chute de lactacidémie importante, qui apparaît 30 secondes déjà après le passage et qui s'accentue au cours des 2 minutes suivantes. On pourrait dès lors expliquer l'origine du phénomène observé par une diminution de la concentration sanguine de l'acide lactique, facteur stimulant de la ventilation. Le fait que la chute de l'acide lactique précède la baisse ventilatoire s'accorde avec une telle interprétation. Il faut en effet un certain délai entre la variation métabolique et la réponse ventilatoire.

Il reste à démontrer qu'il ne s'agit pas d'une symétrie fortuite entre deux paramètres sans rapport de cause à effet.

Acide lactique et ventilation

S'il est vrai que l'acide lactique joue un rôle stimulant sur le débit ventilatoire, on doit pouvoir montrer des différences individuelles de ventilation en fonction de la lactacidémie. Nous avons pu vérifier cette supposition grâce au fait que pour les exercices intenses (160 watts) les taux d'acide lactique varient considérablement d'un sujet à l'autre. Sur la figure 4, nous avons porté la ventilation de chaque sujet, mesurée en steady state sous air et exprimée en l/min BTPS, en fonction du taux d'acide lactique sanguin exprimé en mg% et mesuré pendant la même période. On obtient ainsi une droite de régression dont le coefficient de corrélation r est égal à 0,927. Il ressort donc de cette corrélation que, pour une même puissance développée, la ventilation est d'autant plus intense que le taux d'acide lactique est plus élevé. L'anamnèse nous permet de rapporter cette relation au degré d'entraînement: les individus se trouvant d'autant plus haut sur la droite de régression, qu'ils sont moins entraînés. Nous avons d'ailleurs remarqué que l'exercice imposé représentait un effort très variable pour les différents sujets de notre collectif, les moins sportifs d'entre eux ayant eu beaucoup de peine à accomplir la performance exigée.

Afin de nous assurer que la corrélation observée reflétait bien le rôle de l'entraînement, nous avons vérifié qu'il n'existait pas de corrélation positive entre la ventilation et les paramètres corporels (taille, poids, âge) de nos sujets.

Lors d'exercices à basse puissance (40 watts), la ventilation comme le taux d'acide lactique varient peu d'un sujet à l'autre et ne permettent plus de juger de différences individuelles d'entraînement. Le coefficient de corrélation r

entre ces deux paramètres est égal à 0,448, et n'est donc pas significatif. On peut en conclure qu'à basse puissance l'acide lactique ne joue pas de rôle sur la ventilation.

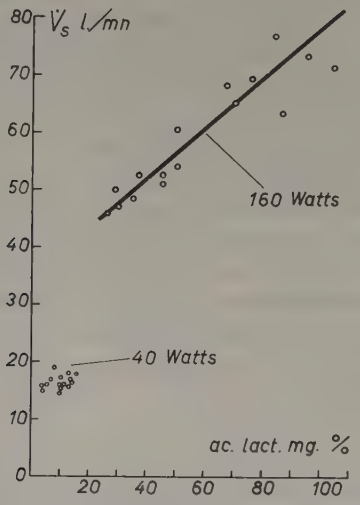

Fig. 4. Corrélation entre débit ventilatoire et taux sanguin d'acide lactique en steady state sous air, aux puissances de 40 et 160 watts. r 40 watts = 0,448 (nombre de sujets: 15). r 160 watts = 0,927 (nombre de sujets: 16).

La corrélation exprimée sur la figure 4 a été établie à partir de valeurs d'acide lactique et de ventilation mesurées sous air. Sur la figure 5, nous avons porté les valeurs de ces mêmes paramètres en steady state sous une F_{IO_2} de 0,21 (cercles) et de 0,60 (triangles) chez les 12 sujets qui ont subi l'épreuve complète. On obtient ainsi deux droites de régression dont le coefficient de corrélation r est égal à 0,903 pour la première et 0,887 pour la seconde. Si l'on considère les droites individuelles qui réunissent les points sous air et sous hyperoxie, on remarque que la chute de l'acide lactique n'entraîne pas une diminution de la ventilation aussi intense que ne le laissait supposer la droite de corrélation établie sous une F_{IO_2} de 0,21. Pour un même taux d'acide lactique, la ventilation est plus élevée sous oxygène que sous air. Tout se passe comme si l'oxygène agissait sur la ventilation par deux actions distinctes: une action indirecte par l'intermédiaire de l'acide lactique et une action directe de sens opposé. La première déprime la ventilation en diminuant le taux sanguin d'un stimulus métabolique; la seconde l'augmente et pourrait être rapprochée du phénomène décrit au repos sous le nom d'«effet irritatif» de l'oxygène sur la ventilation. La résultante de ces actions opposées entraîne certes une hypoventilation, ce qui revient à dire qu'à puissance élevée la diminution du stimulus lactique l'emporte sur l'effet

irritatif de l'oxygène. En fait, il est probable que dans les conditions décrites ici, d'autres mécanismes, qui n'interviennent pas lors d'hyperoxie au repos, contribuent à augmenter tardivement la ventilation. Ainsi l'élévation de la P_{aCO_2}, la hausse de la température corporelle jouent probablement un rôle dans cette relative hyperventilation que l'on désigne ici sous le terme global d'effet irritatif de l'oxygène[3].

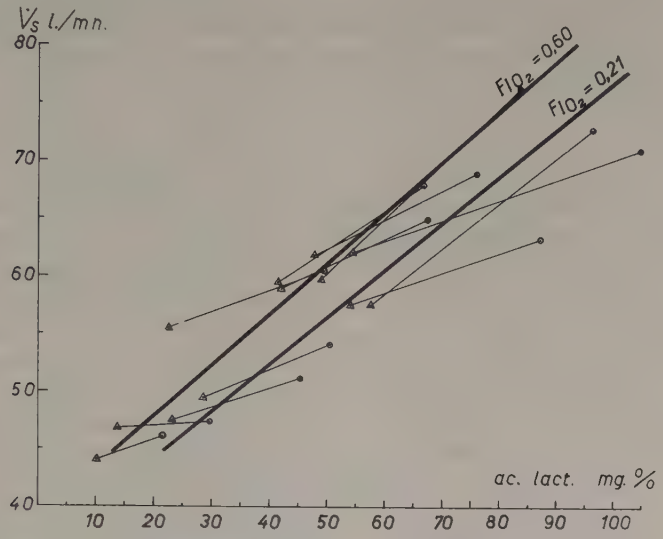

Fig. 5. Corrélation entre débit ventilatoire et taux sanguin d'acide lactique mesurés en steady state sous air et sous 60% d'oxygène. Les cercles désignent les valeurs mesurées sous air, les triangles, les valeurs mesurées sous F_{IO_2} de 0,60. Les droites en trait fin réunissent les valeurs individuelles. Puissance développée: 160 watts (nombre de sujets: 12). r 0,21 = 0,903; r 0,60 = 0,887.

La conséquence directe des effets opposés de l'oxygène, à la fois stimulus et inhibiteur de la ventilation, apparaît dans l'analyse des courbes individuelles (fig. 5). Chez le sujet non entraîné, le taux d'acide lactique sous air est très élevé. Il diminue largement avec l'hyperoxie et entraîne ainsi une notable diminution de la ventilation: l'effet dépresseur l'emporte sur l'effet

[3] On sait que ce qu'il est convenu d'appeler steady state n'implique pas une homéostasie parfaite. Ainsi au cours d'un exercice de très longue durée il est des éléments autres que les échanges gazeux qui tardent beaucoup plus à atteindre leur valeur d'équilibre, tels la température, la fréquence cardiaque, ou encore la glycémie. En ce qui concerne la température, certains auteurs ont rapporté la légère augmentation tardive de la ventilation au cours de l'exercice musculaire à l'élévation progressive de la température (*Nielsen* [65]); ce phénomène pourrait intervenir partiellement dans la translation verticale que nous avons décrite à la figure 5, étant donné que dans nos expériences le steady state sous air a été mesuré avant la stabilisation probable de la température corporelle.

stimulant. Chez le sujet entraîné, en revanche, ces deux effets se compensent et la ventilation n'est guère modifiée.

Cette différence de réaction ventilatoire à l'hyperoxie en fonction du degré d'entraînement apparaît clairement sur la figure 6 où les variations du débit ventilatoire moyen des trois sujets les mieux entraînés (courbe pointillée) sont comparées à celles des trois sujets les moins entraînés de notre collectif (courbe en trait plein). La puissance développée est de 160 watts. Pour les sujets entraînés, la baisse ventilatoire moyenne sous l'effet de l'hyperoxie est de 1,7 l/min (48,1 · 3,45%) alors qu'elle atteint 13,8 l/min (73,6 · 18,7%) pour les non entraînés.

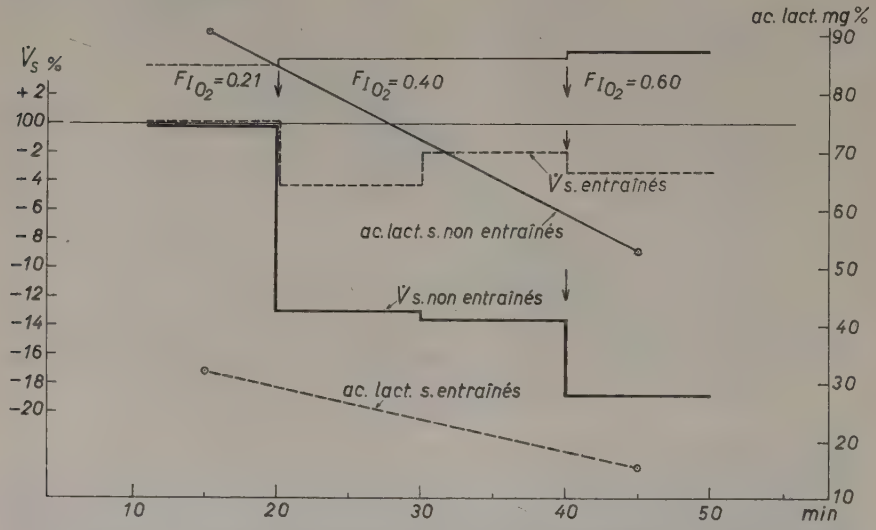

Fig. 6. Variations du débit ventilatoire en % et de la lactacidémie en mg% au cours d'une hyperoxie à 160 watts. Courbes en pointillés: moyenne des valeurs enregistrées chez les trois sujets les mieux entraînés du collectif. En steady state sous air, ventilation moyenne: 48,1 l/min et lactacidémie moyenne: 33,6 mg%. Courbes en trait plein: moyenne des valeurs enregistrées chez les trois sujets les moins entraînés du collectif. En steady state sous air, ventilation moyenne: 73,6 l/min et lactacidémie moyenne: 90,9 mg%.

Si l'on considère l'acide lactique comme un stimulus de la ventilation à l'exercice musculaire, il faut relever d'emblée qu'il ne peut à lui seul rendre compte de la totalité de l'hyperpnée du travail. La preuve en est fournie par la figure 4 où l'extrapolation de la droite de corrélation montre que le débit ventilatoire à 160 watts est encore de 42,5 l/min pour une lactacidémie de 17 mg%, soit égale à celle mesurée au repos. On mesure ainsi l'intensité du débit ventilatoire privé du stimulus lactique et déterminé par l'ensemble des autres facteurs de régulation intervenant à l'exercice musculaire.

Si l'on observe dans la littérature (*Asmussen* et *Nielsen* [8]; *Grodins* [39];

Aepli [1]) les courbes de la ventilation en fonction de la puissance développée, on constate que la relation cesse d'être linéaire à partir d'une puissance déterminée, fonction du degré d'entraînement des sujets choisis. Dès lors, la ventilation augmente plus que le métabolisme. On désigne ce surcroît de ventilation, apparaissant à l'exercice musculaire intense, sous le terme d'*hyperventilation*, qui élève le quotient et l'équivalent ventilatoire pour l'oxygène, défini par le rapport $\frac{\dot{V}}{\dot{V}_{O_2}}$. Cette relation entre ventilation et entraînement évoque celle que nous avons observée entre ventilation et lactacidémie et suggère le rôle possible de l'acide lactique dans l'apparition de cette dissociation entre métabolisme et débit ventilatoire. On peut en effet supposer le mécanisme suivant: A partir d'une puissance «seuil», la lactacidémie dépasse les valeurs de repos et devient un stimulus supplémentaire de la ventilation. Dès lors la relation entre débit ventilatoire et puissance développée, de linéaire qu'elle était aux charges inférieures, devient curviligne par addition d'un surcroît de ventilation directement proportionnel au taux sanguin d'acide lactique. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons recherché quelle était la valeur du débit ventilatoire à 160 watts en admettant une relation linéaire entre puissance et ventilation. A partir du débit ventilatoire moyen des 20 sujets à 40 watts et des 8 sujets les mieux entraînés à 100 watts (on admet chez ceux-ci que le travail effectué ne suffit pas à engendrer une hyperlactacidémie), nous obtenons par extrapolation une valeur de 42,3 l/min pour 160 watts. Cette valeur est inférieure de 17 l/min (59,3—42,3) à celle mesurée chez nos sujets. Si le stimulus lactique est responsable de cette hyperventilation, la différence entre la lactacidémie moyenne de notre collectif à 160 watts et celle de repos (57—17 = 40 mg%) doit rendre compte quantitativement de la variation de débit ventilatoire observée. La relation établie sur la figure 4 permet de vérifier qu'une élévation de 40 mg% du taux lactique entraîne une hyperventilation de 16,8 l par min. L'hyperventilation observée à puissance élevée apparaît donc comme la conséquence de l'hyperlactacidémie concomitante; le débit ventilatoire de base déterminé à 160 watts en supposant une relation linéaire entre ventilation et métabolisme mesure le débit «alactique», c'est-à-dire privé du stimulus anaérobique; sa valeur rejoint celle que nous avons obtenue par une autre voie en extrapolant la droite de corrélation de la figure 4, à un taux lactique égal à celui mesuré au repos.

L'ensemble des résultats obtenus s'accorde avec l'existence d'un stimulus lactique de la ventilation à l'exercice musculaire intense. Son intervention apparaît liée au degré d'anaérobiose périphérique qu'engendre le déséquilibre entre l'apport insuffisant d'oxygène aux tissus et les besoins métaboliques. Les phénomènes observés peuvent être interprétés ainsi: aux puissances inférieures, il n'y a pas d'hyperlactacidémie et le stimulus lactique n'intervient pas. A partir d'une puissance seuil, une hypoxie tissulaire relative se

développe. L'hyperlactacidémie sanguine qui en résulte détermine une augmentation du débit ventilatoire. Le niveau métabolique auquel apparaît l'anaérobiose varie d'un sujet à l'autre, comme varie le degré d'entraînement physique: chez le sujet entraîné, la multiplication des capillaires pulmonaires et musculaires, l'adaptation circulatoire et ventilatoire rapides sont autant de facteurs qui concourent à une meilleure oxygénation du muscle au travail (*Robinson* [67]). On comprend donc l'intervention plus tardive du stimulus lactique chez ces sujets et par là leur débit ventilatoire plus bas. La détermination de cette puissance seuil peut s'établir pour chaque sujet en recherchant la charge pour laquelle le débit ventilatoire cesse de croître linéairement avec la consommation d'oxygène. Dès lors l'intensité de l'hyperventilation mesure l'intensité de l'anaérobiose.

Dans un récent article, *Asmussen et Nielsen* [10b] parviennent à des conclusions très voisines des nôtres: ces auteurs pensent que l'hyperventilation observée à puissance élevée ne peut pas être considérée simplement comme la conséquence d'une hypoxie artérielle. Ils estiment qu'il existe en plus du stimulus hypoxémique un stimulus métabolique formé par les muscles en milieu anaérobique. Ils n'en précisent pas la nature mais contestent ce rôle à l'acide lactique en se fondant sur les résultats d'un travail précédent [8]: le passage brusque sous 100% d'oxygène entraîne lors de l'exercice intense une chute de débit ventilatoire qui prévient l'abaissement de la lactacidémie. En sens inverse, le retour sous air atmosphérique détermine une hyperventilation qui précède l'élévation du taux lactique. De ces résultats, ils concluent que l'acide lactique n'est pas l'agent responsable de l'hyperventilation de l'exercice musculaire intense.

Nous ne nous rangeons pas à cette opinion: lors d'un exercice effectué sous air, l'inhalation brusque d'oxygène pur détermine une dépression ventilatoire par deux mécanismes distincts:

a) suppression du stimulus hypoxémique,
b) diminution de l'anaérobiose périphérique.

Le premier est rapide, le second plus lent. La résultante de ces actions se traduit par une hypoventilation immédiate et persistante, qui ne permet pas de juger du rôle de chacune d'elles.

La méthode des hyperoxies itératives permet d'interpréter les phénomènes comme suit: la suppression du stimulus hypoxémique par la première hyperoxie engendre une dépression immédiate de la ventilation. L'hypercapnie progressive qui en résulte tend à rétablir le débit ventilatoire à sa valeur primitive mais son effet est compensé par la diminution lente et continue du taux d'acide lactique. La courbe ventilatoire observée à haute charge sous une F_{IO_2} de 0,40 (fig. 3) n'est que le reflet des interventions successives de ces différents facteurs.

Sous 40% d'oxygène, le stimulus hypoxémique est aboli (*Dejours* [25]).

Une nouvelle élévation de la tension d'oxygène n'agit plus que sur le stimulus anaérobique: la lactacidémie diminue et entraîne à son tout une chute de débit ventilatoire qui lui est proportionnelle.

Hickam et collab. [47] en 1951, *Bannister* et collab. [11] en 1954, concluent que les réactions ventilatoires déterminées par l'hyperoxie peuvent s'expliquer entièrement par la suppression d'une anoxémie préexistante. Il n'est pas nécessaire, à leur avis, de postuler l'intervention d'un stimulus métabolique pour interpréter les phénomènes observés.

Nos résultats ne s'accordent pas entièrement avec ces conclucions: il existe certes un stimulus hypoxémique de la ventilation, à l'exercice musculaire comme au repos, mais il ne suffit pas à rendre compte des réactions ventilatoires observées à puissance élevée. En effet, comment expliquer la dépression ventilatoire enregistrée lors du passage sous 60% d'oxygène à 160 watts ? On ne peut incriminer le stimulus hypoxémique que la première hyperoxie à 40% a supprimé. Il est nécessaire de faire intervenir un autre stimulus, propre à l'exercice musculaire intense et sensible aux variations de la tension d'oxygène. D'ailleurs, les récents travaux de *Bartels* et collab. [14] et de *Mitchell* et collab. [61] ont montré que l'hypoxémie ne s'accentue pas à l'exercice musculaire, même intense, et s'opposent ainsi aux conclusions de *Lilienthal* et collab. [53]. Il est donc peu probable que le stimulus hypoxémique augmente d'intensité avec la charge et puisse expliquer l'hyperventilation mesurée. L'existence d'un stimulus lactique de la ventilation permet de rendre compte des phénomènes observés.

Hough [49], *Harrisson* et collab. [42], *Krogh* et *Lindhard* [50], signalent qu'à l'exercice musculaire, la tension alvéolaire ou artérielle de CO_2 dépend de la puissance développée: alors qu'elle augmente lors d'exercices modérés, elle se rapproche des valeurs de repos à mesure que s'élève la puissance et peut même leur être inférieure (*Cordero* [20]; *Dill* et collab. [26]). On peut interpréter ce phénomène de la manière suivante: à partir d'une puissance donnée, une hyperlactacidémie se développe et entraîne une hyperventilation; celle-ci augmente l'élimination de gaz carbonique et partant abaisse la tension artérielle de CO_2. Le degré d'hypocapnie apparaît ainsi lié à l'intensité du stimulus lactique, soit aux conditions d'anaérobiose périphérique.

Mécanisme d'action de l'hyperoxie et du stimulus lactique

Euler, *Liljestrand* et *Zottermann* [30], en 1939, étudiant les courants d'action du nerf carotidien, donnent la preuve évidente que l'hypoxie et l'hypercapnie empruntent les mêmes voies chémoréceptrices et que leur mécanisme d'action est identique. Ils observent d'autre part que l'addition d'une base, même en très faible concentration suffit, à supprimer les courants d'action.

Se fondant sur ces travaux, *Winterstein* [80, 81] en conclut que l'hypoxie comme l'hypercapnie agit en modifiant le pH des chémorécepteurs: sous l'effet de la diminution de la PaO_2, des substances acides sont formées dans

les cellules de ces structures sensibles. Cette élévation de la $[H^+]$ intracellulaire engendre des courants d'action qui vont stimuler le centre respiratoire par l'intermédiaire des fibres afférentes. L'hyperoxie, en diminuant la concentration de ces produits acides, supprime les courants d'action et entraîne une dépression ventilatoire.

Notre expérimentation ne permet pas de juger du mécanisme d'action de l'acide lactique sur la ventilation. Il est possible qu'il agisse comme stimulus propre des chémorécepteurs, à la manière de certains analeptiques respiratoires. Il pourrait aussi agir par l'intermédiaire du pH sanguin et entraîner une stimulation de la ventilation:

a) par la voie des chémorécepteurs aortiques et carotidiens en abaissant le pH intracellulaire de ces structures irriguées par un sang plus acide;

b) en modifiant la réaction du liquide qui baigne les centres eux-mêmes et ainsi le pH des cellules motrices qui envoient les influx respiratoires (*Winterstein* [81]).

Ce travail apporte quelques arguments en faveur de l'existence d'un stimulus hypoxémique et d'un stimulus lactique de la ventilation à l'exercice musculaire. Ils font partie de ces facteurs multiples, humoraux ou réflexes, qui assurent le contrôle de la ventilation et qui permettent, par un jeu subtil d'antagonismes et de synergies, l'adaptation respiratoire aux conditions métaboliques.

Résumé

1. Les réactions ventilatoires déterminées par des hyperoxies itératives (élévation de la F_{IO_2} de 0,21 à 0,40, puis de 0,40 à 0,60) sont étudiées à l'exercice musculaire aux puissances de 40, 100 et 160 watts sur un collectif de 66 sujets.

2. A basse puissance, l'hyperoxie à 40% engendre une dépression ventilatoire passagère. La seconde élévation de la tension d'oxygène ($F_{IO_2} = 0{,}60$) entraîne une hyperventilation de faible intensité. A puissance élevée, l'hyperoxie à 40% détermine une hypoventilation durable qui s'accentue sous 60% d'oxygène. La dépression ventilatoire globale est d'autant plus intense que le degré d'entraînement physique est plus faible.

3. On conclut à l'existence d'un stimulus hypoxémique de la ventilation sous air, à basse comme à haute puissance. L'intensité de ce stimulus est égale en valeur relative pour les trois puissances considérées.

4. A puissance élevée, un nouveau stimulus intervient dont l'intensité apparaît liée au degré d'anaérobiose périphérique. La mesure de la lactacidémie sanguine permet de rapporter les réactions ventilatoires observées aux variations du taux sanguin d'acide lactique. Différentes corrélations sont établies qui s'accordent avec l'existence de ce stimulus métabolique.

5. Aux charges inférieures, la ventilation croît linéairement avec la puissance développée. A partir d'une puissance seuil, qui varie avec le degré

d'entraînement du sujet examiné, une hyperventilation s'ajoute à l'hyperpnée. Cette hyperventilation est rapportée à l'élévation du taux sanguin d'acide lactique, qui traduit une anaérobiose périphérique relative.

Summary

1. Ventilatory responses to successively increasing hyperoxia (rise of the F_{IO_2} from 0,21 to 0,40, then from 0,40 to 0,60) have been studied during muscular exercise at intensities of 40, 100, and 160 watts on 66 subjects.

2. During light exercise, a hyperoxia of 40% causes a transitory ventilatory depression. The second increase of the oxygen tension leads to a mild hyperventilation with heavy work, a hyperoxia of 40% causes a long lasting hypoventilation which is more pronounced with 60% oxygen. The lower the degree of physical training, the greater the ventilatory depression.

3. It is concluded that a hypoxemic stimulus exists in light as well as in heavy work. The relative value of this stimulus seems to be the same for the three intensities considered.

4. In heavy work, there is an additional stimulus; its intensity appears to be related to the degree of peripheral anaerobiosis.The observed ventilatory reactions are functions of the blood lactic acid level. Various correlations have been established which are in accordance with the existence of the suggested metabolic stimulus.

5. With light and moderate exercise, the ventilation increases linearly with the power developed. At a level varying with the degree of training, hyperventilation is added to the hyperpnea. This hyperventilation is correlated with the rise of blood lactic acid.

1. *Aepli R.:* Les échanges respiratoires de l'homme âgé de plus de 40 ans. Helv. med. Acta **26,** 49–64 (1959).
2. *Alpert N., Kayne H.* and *Haslett W.:* Relationship among recovery oxygen, oxygen missed, lactate production and lactate removal during and following severe hypoxia in the unanesthetized dog. Amer. J. Physiol. **192,** 585–591 (1958).
3. *Alveryd A.* and *Brody S.:* Cardiovascular and respiratory changes in man during oxygen breathing. Acta physiol. scand. **15,** 140–149 (1941).
4. *Asmussen E.:* Pyruvate and lactate content of the blood during and after muscular work. Acta physiol. scand. **20,** 125–132 (1950).
5. *Asmussen E.:* Blood pyruvate and ventilation in heavy work. Acta physiol. scand. **20,** 133–136 (1950).
6. *Asmussen, E.* and *Chiodi H.:* The effect of hypoxemia on ventilation and circulation in man. Amer. J. Physiol. **132,** 426–436 (1941).
7. *Asmussen, E. Christensen H.* and *Nielsen M.:* Humoral or nervous control of respiration during muscular work ? Acta physiol. scand. **6,** 160–167 (1943).
8. *Asmussen E.* and *Nielsen M.:* Studies on the regulation of respiration in heavy work. Acta physiol. scand. **12,** 171–188 (1946).
9. *Asmussen E.* and *Nielsen M.:* The effect of autotransfusion of "work blood" on the pulmonary ventilation. Acta physiol. scand. **20,** 79–87 (1950).

10a. *Asmussen, E., Nielsen M.* and *Wieth-Pedersen G.:* Cortical or reflex control of respiration during muscular work? Acta physiol. scand. **6,** 168–175 (1943).
10b. *Asmussen, E.* and *Nielsen M.:* Pulmonary ventilation and effect of oxygen breathing in heavy exercise. Acta physiol. scand. **43,** 365–378 (1958).
11. *Bannister R. G., Cunningham D. J. C.* and *Douglas C. G.:* The effects on the respiration and perfomance during exercise of adding oxygen to the inspired air. J. Physiol. (Lond.) **125,** 118–137 (1954).
12. *Barman H. M., Moreira M. F.* and *Consolazio F.:* Metabolic effect of local ischemia during muscular exercise. Amer. J. Physiol. **138,** 20–26 (1942).
13. *Barker S. B.* and *Summerson W.:* The colorimetric determination of lactic acid in biological material. J. biol. Chem. **138,** 535–554 (1941).
14. *Bartels H., Beer R., Koepchen H. P., Wenner J.* und *Witt I.:* Messung der alveoläre arteriellen O_2-Druckdifferenz mit verschiedenen Methoden am Menschen bei Ruhe und Arbeit. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **261,** 133–151 (1955).
15. *Benedict F. G., Lee R. C.* and *Strieck F.:* Influence of breathing O_2 rich atmospheres on human respiratory exchange during severe muscular work and recovery from work. Arbeitsphysiologie **8,** 266–303 (1934).
16. *Christensen E. H.:* The chemical and nervous control of respiration. In: Respiratory physiology in aviation, Randolph Field 1954. U.S.A.F. School, Aviation Med., ed.
17. *Comroe J. H. jr.:* The hyperpnea of muscular exercise. Physiol. Rev. **24,** 319–339 (1944).
18. *Comroe J. H. jr.* and *Schmidt C. F.:* The part played by reflexes from the carotid body in the chemical regulation of respiration in the dog. Amer. J. Physiol. **121,** 75–97 (1938).
19. *Comroe J. H. jr.* and *Schmidt C. F.:* Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnea of muscular exercise. Amer. J. Physiol. **138,** 537–547 (1943).
20. *Cordero N.:* On the alveolar CO_2 tensions following vigorous muscular exercise. Amer. J. Physiol. **77,** 91–99 (1926).
21. *Cotes J. E.:* The effect of oxygen in reducing the ventilation in normal subjects when performing light exercise. J. Physiol. (Lond.) **125,** 66 P (1954).
22. *Cross K. W.* and *Warner P.:* The effect of inhalation of high and low oxygen concentrations on the respiration of the newborn infant. J. Physiol. (Lond.) **114,** 283–295 (1951).
23. *Dautrebande L.* and *Haldane J. S.:* The effect of respiration of oxygen on breathing and circulation. J. Physiol. (Lond.) **55,** 296–299 (1921).
24. *Dejours P., Labrousse Y., Raynaud J.* et *Teillac A.:* Stimulus oxygène chémoréflexe de la ventilation à basse altitude (50 m) chez l'homme. I. Au repos. J. Physiol. (Paris) **49,** 115–120 (1957).
25. *Dejours P., Girard F., Labrousse Y.* et *Raynaud J.:* Stimulus oxygène chémoréflexe de la ventilation à basse altitude (50 m) chez l'homme. II. Au cours de l'exercice musculaire. J. Physiol. (Paris) **49,** 120–124 (1957).
26. *Dill D. B., Edwards H. T.* and *Talbott J. H.:* Studies in muscular activity. VI. Response of several individuals to a fixed task. J. Physiol. (Lond.) **69,** 267–303 (1930).
27. *Dripps R. D.* and *Comroe J. H. jr.:* The effect of the inhalation of high and low oxygen concentrations on respiration, pulse rate, ballistocardiogram and arterial oxygen saturation (oxymeter) of normal individuals. Amer. J. Physiol. **149,** 277–291 (1947).
28. *Euler U. S. von* and *Liljestrand G.:* Effect of carotid sinus denervation on respiration during rest. Acta physiol. scand. **1,** 93–105 (1940).
29. *Euler U. S. von* and *Liljestrand G.:* Influence of oxygen inhalation on the chemoreceptor activity of the sinus region. Acta physiol. scand. **4,** 34–44 (1942).

30. *Euler U. S. von, Liljestrand G.* and *Zotterman Y.:* The excitation mechanism of the chemoreceptors of the carotid body. Skand. Arch. Physiol. **83,** 132–152 (1940).
31. *Fisher R. A.* and *Yates F.:* Statistical tables for agricultural, biological and medical research. Oliver & Boyd, Edimbourg 1953.
32. *Fleisch A.:* Le «Métabographe». Helv. Physiol. Acta **11,** 361–393 (1953).
33. *Fleisch A.:* Nouvelles méthodes d'études des échanges gazeux et de la fonction pulmonaire. Benno Schwabe, Bâle 1954.
34a. *Fleisch A., Galletti P. M., Haab P., Delafontaine J.* et *Gillard A.:* Etude critique de la méthode des échanges respiratoires par le Métabographe de Fleisch. (A paraître).
34b. *Fleisch A.* et *Weger P.:* Des nerfs afférents dans la paroi des vaisseaux sanguins. Rev. méd. Suisse rom. **8,** 490–496 (1940).
35. *Fletcher W. M.* and *Hopkins F. G.:* Lactic acid in amphibian muscle. J. Physiol. (Lond.) **35,** 247–309 (1907).
36. *Gesell R.:* On the chemical regulation of respiration. I. The regulation of respiration with special reference to the metabolism of the respiratory center. Amer. J. Physiol. **66,** 5–40 (1923).
37. *Gray J. S.:* Pulmonary ventilation and its physiological regulation. 1 vol. Ch. Thomas, Publ. Springfield Ill. 1950.
38. *Griffith F. R. jr., Emery F. E.* and *Lockwood J. E.:* Effect of adrenalin on pulmonary ventilation. Proportionality with dose. Amer. J. Physiol. **129,** 155–170 (1940).
39. *Grodins F. S.:* Analysis of factors concerned in regulation of breathing in exercise. Physiol. Rev. **30,** 220–239 (1950).
40. *Haldane J. S.* and *Priestley J. G.:* The regulation of the lung ventilation. J. Physiol. (Lond.) **32,** 225–266 (1905).
41. *Harrisson, W. G., Calhoun, J. A.* and *Harrisson T. R.:* Afferent impulses as a cause of increased ventilation during muscular exercise. Amer. J. Physiol. **100,** 68–73 (1932).
42. *Harrisson T. R., Harrisson W. G., Calhoun J. A.* and *Marsh J. P.:* Congestive heart failure. XVII. The mechanism of dyspnea on exertion. Arch. intern. Med. **50,** 690–720 (1932).
43. *Harrisson, T. R., Harrisson W. G.* and *Marsh J. P.:* Reflex stimulation of respiration from increase in venous pressure. Amer. J. Physiol. **100,** 417–419 (1932).
44. *Hasselbalch K. A.:* Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes. Biochem. Z. **46,** 403–439 (1912).
45. *Heymans C., Bouckaert J. J.,* et *Regniers P.:* Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Doin, Paris 1933.
46. *Heymans C.* et *Rijlant P.:* Le courant d'action du nerf du sinus carotidien intact. C. R. Soc. Biol. (Paris) **113,** 69–73 (1933).
47. *Hickam J. B., Pryor W. W., Page E. B.* and *Atwell R. J.:* Respiratory regulation during exercise in unconditioned subjects. J. clin. Invest. **30,** 503–516 (1951).
48. *Hill A. V., Long C. N. H.,* and *Lupton H.:* Lactic acid in blood and the RQ. Proc. roy. Soc. B. **96,** 455–475 (1924).
49. *Hough T.:* The influence of muscular activity upon the alveolar tensions of oxygen and of carbon dioxide. Amer. J. Physiol. **30,** 18–36 (1912).
50. *Krogh A.* and *Lindhard J.:* The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. J. Physiol. (Lond.) **47,** 112–136 (1913).
51. *Krogh A.* and *Lindhard J.:* A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. J. Physiol. (Lond.) **51,** 182–201 (1917).
52. *Lambertsen, C. J., Kough R. H., Cooper D. Y., Emmelg L., Loeschcke H. H.* and *Schmidt C. F.:* Oxygen toxicity. The effects in man of oxygen inhalation at 1 and

3,5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral metabolism. J. appl. Physiol. **5,** 471–486 (1953).

53. *Lilienthal J. L., Riley R. L., Proemmel D. D.* and *Franke R. E.:* An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. Amer. J. Physiol. **147,** 199–216 (1946).
54. *Loeschcke G. C.:* Spielen für die Ruheatmung des Menschen vom O_2-Druck abhängige Erregungen der Chemoreceptoren eine Rolle? Pflüg. Arch. ges. Physiol. **257,** 349–362 (1953).
55. *Lundin G.* and *Ström G.:* The concentration of blood lactic acid in man during muscular work in relation to the partial pressure of oxygen of the inspired air. Acta physiol. scand. **13,** 253–266 (1947).
56. *Margaria R.* and *Edwards H. T.:* The removal of lactic acid from the body during recovery in muscular exercise. Amer. J. Physiol. **107,** 681–689 (1934).
57. *Margaria R., Edwards H. T.* and *Dill D. B.:* The possible mechanism of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular exercise. Amer. J. Physiol. **106,** 689–715 (1933).
58. *May P.:* L'action immédiate de l'oxygène sur la ventilation chez l'homme normal. Helv. Physiol. Acta **15,** 230–240 (1957).
59. *Miller A. T.:* Influence of oxygen administration on cardiovascular function during exercise and recovery. J. appl. Physiol. **5,** 165–168 (1953).
60. *Mills J. N.:* Hyperpnoea in man produced by sudden release of occluded blood. J. Physiol. (Lond.) **103,** 244–252 (1944).
61. *Mitchell J. H., Sproule B. J.* and *Chapman C. B.:* Factors influencing respiration during heavy exercise. J. clin. Invest. **37,** 1693–1701 (1958).
62. *Nahas G. G., Morgan E. H.* and *Wood E. H.:* Oxygen dissociation curve of arterial blood in man breathing high concentrations of oxygen. J. appl. Physiol. **5,** 169–179 (1953).
63. *Newman E. V., Dill D. B., Edwards H. T.* and *Webster F. A.:* The rate of lactic acid removal in exercise. Amer. J. Physiol. **118,** 457–462 (1937).
64. *Nielsen M.:* Untersuchungen über die Atemregulation beim Menschen. Skand. Arch. Physiol. **74,** suppl. Nr. **10,** 87. 208 (1936).
65. *Nielsen M.:* Die Regulation der Körpertemperatur bei Muskelarbeit. Skand. Arch. Physiol. **79,** 193–230 (1938).
66. *Pappenheimer J. R.:* Standardization of definitions and symbols in respiratory physiology. Fed. Proc. **9,** 602–605 (1958).
67. *Robinson S.* and *Harmon P. M.:* The lactic acid mechanism and certain properties of the blood in relation to training. Amer. J. Physiol. **132,** 757–769 (1941).
68. *Rosenthal J.:* Hermann's Handbuch d. Physiol., Leipzig 1882; vol. 4, part. 2. 261–286.
69. *Ryffel J. H.:* Experiments on lactic acid formation in man. J. Physiol. (Lond.) **39,** P 29 (1909/10).
70. *Sadoul P.:* Terminologie internationale en exploration fonctionnelle respiratoire. Communauté européenne du charbon et de l'acier. Luxembourg 1955.
71. *Schmidt C. F.* and *Comroe J. H. jr.:* Functions of the carotid and aortic bodies. Physiol. Rev. **20,** 115–157 (1940).
72. *Shephard R. J.:* Respiratory responses to the inhalation of oxygen at atmospheric pressure in normal subjects and in cases of congenital heart desease. J. Physiol. (Lond.) **127,** 498–514 (1955).
73. *Shock N. W.* and *Soley M. H.:* Effect of breathing pure oxygen on respiration volume in humans. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **44,** 418–420 (1940).

74. *Shock N. W.* and *Soley M. H.:* Effect of oxygen tension of inspired air on respiratory response of normal subjects to carbon dioxide. Amer. J. Physiol. **130,** 777–783 (1940).
75. *Starr I., Gamble C. J., Margolies A., Donal J. S., Joseph N.* and *Eagle E.:* A clinical study of the action of 10 commonly used drugs. J. clin. Invest. **16,** 799–806 (1937).
76. *Watt J. G., Dumke P. R.* and *Comroe J. H. jr.:* Effects of inhalation of 100 per cent and 14 per cent oxygen upon respiration of unanesthetized dogs before and after chemoreceptor denervation. Amer. J. Physiol. **138,** 610–617 (1943).
77. *Weatherburn C. E.:* A first course in mathematical statistics. University Press, Cambridge 1952.
78. *Wells J. G., Balke B.* and *van Fossan D. D.:* Lactic acid accumulation during work. A suggested standardization of work classification. J. appl. Physiol. **10,** 51–55 (1957).
79. *Winterstein H.:* Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **138,** 167–184 (1911).
80. *Winterstein H.:* Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Pflüg. Arch. ges. Physiol. **187,** 293–298 (1921).
81. *Winterstein H.:* Chemical control of pulmonary ventilation. New Engl. J. Med. **255,** 216–223, 272–278, 331–337 (1956).

Nous tenons à remercier particulièrement:

M. le Professeur A. Fleisch qui a dirigé et éclairé ce travail avec une attention constante.

M. le Professeur A. Vannotti qui a eu l'amabilité de mettre a notre disposition les laboratoires de fonction pulmonaire de la Clinique Médicale Universitaire.

M. le Professeur Dolivo qui a bien voulu suivre la rédaction de ce travail et nous conseiller judicieusement.

Mlle S. Bisaz, Dr en chimie pour son assistance technique précieuse et l'intérêt qu'elle a montré à ces recherches.